

RESORPTION UND VERTEILUNG VON INULIN NACH ENTERALER ODER PARENTERALER APPLIKATION

Reinhold Bücklein

1974

AUS DER III. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG DES KRANKENHAUSES
MÜNCHEN-SCHWABING

Chefarzt: Prof. Dr. H. Mehnert

UND AUS DEM INSTITUT FÜR CHIRURGISCHE FORSCHUNG,

Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. W. Brendel,

AN DER CHIRURGISCHEN KLINIK (Direktor: Prof. Dr. G. Heberer)
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

RESORPTION UND VERTEILUNG VON INULIN NACH
ENTERALER ODER PARENTERALER APPLIKATION

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Reinhold Bücklein

aus

München

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. MEHNERT
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h.c. W. BRENDL
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 16.7.1974



INHALT

ALLGEMEINE EINLEITUNG

INHALT DER EINLEITUNG

- 1. Die Bedeutung der Einleitung
- 2. Die Bedeutung der Einleitung
- 3. Die Bedeutung der Einleitung
- 4. Die Bedeutung der Einleitung

MEINEN ELTERN GEWIDMET

INHALT

- 1. Die Bedeutung der Einleitung
- 2. Die Bedeutung der Einleitung

INHALT

INHALT

GLIEDERUNG

	Seite
A) EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
B) MATERIAL UND METHODEN	4
a) operative Versuchsvorbereitung	4
b) Einteilung in Versuchsgruppen und Versuchsdurchführung	6
c) Bestimmungen und Statistik	8
C) ERGEBNISSE	11
D) DISKUSSION	31
a) Besprechung der eigenen Ergebnisse	31
b) Inulin und Diabetesdiätetik	37
F) ZUSAMMENFASSUNG	40
G) LITERATURVERZEICHNIS	41



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A) EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Inulin, (Abb. 1) ein Polyfructosid, ist in dreifacher Hinsicht von medizinischer Bedeutung. Einmal findet es bei der Clearance-Bestimmung in der Nierenfunktionsdiagnostik Verwendung (6, 23, 44, 55), weiterhin läßt sich damit der Extracellulärraum (15, 24, 30, 58) bestimmen, zum dritten wird es als Kohlenhydrat in der Diabetesdiätetik empfohlen (7, 25, 26, 40, 45, 48). Im diabetischen Zustand wäre die Verabreichung eines Polyfructosids, das entweder im Darm zu der insulinunabhängig verwertbaren Fructose gespalten und als solche resorbiert wird, oder aber bei Aufnahme des vollständigen Moleküls in die Lymph- oder in die Blutbahn dann gespalten und verwertet wird, von besonderem diätetischen Nutzen. Durch die Verwertung der Fructose könnte die Kohlenhydrattoleranz bei Diabetikern verbessert und die Stoffwechsellage stabilisiert werden (28). Klinische Beobachtungen scheinen diesen theoretischen Überlegungen Recht zu geben. Jedenfalls wurde von F. LINNEWEH et al. (27) mitgeteilt, daß sie ein mit Fructose ernährtes Kind durch Umstellung auf Topinamburkost (Knollen der Topinambur, in welchen Inulin angereichert ist (11)) aus dem Zustand einer sich konstant verschlimmernden Unterernährung bringen konnten; es ist heute gesund.

Inulinmolekül

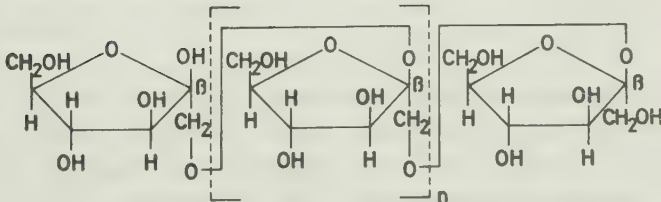


Abb. 1: Inulin, MG etwa 5000, lineare Kette von ungefähr 30 Fructofuranose-einheiten, die durch beta-1-2-Bindungen miteinander verbunden sind.

KÜLZ (25) und BOUCHARDAT (7) stellten schon 1874 bzw. 1883 fest, daß Inulin von Diabetikern besser als Stärke vertragen würde. Dies hat VAN NOORDEN (36, 37) jedoch eingeschränkt. Er meint, daß Inulin nur bei leichten Fällen von Diabetes besser ausgenützt würde als Stärke. Weitere Argumente für die Verwertbarkeit von Inulin wurden von SANDMEYER (48) und LEWIS (26) erbracht. Nach oraler Verabreichung von Inulin wurden nur noch geringe Mengen im Stuhl des gesunden Menschen wiedergefunden. GOUDBERG (19) verabreichte diabetischen Patienten 100 bis 200 g Inulin und beobachtete einen deutlichen Anstieg des respiratorischen Quotienten und des Stoffwechsels, manchmal 6 - 10 Std. lang anhaltend.

Diesen positiven Aussagen über Inulin als Nahrungsmittel stehen aber negative (1, 31, 52, 54) gegenüber. SANDMEYER (48) entdeckte im Stuhl mehr als die Hälfte des einem pankreatektomierten Hund verabreichten Inulins. MENDEL (29) war nicht in der Lage, ein Ferment im Körper zu finden, das Inulin hydrolysieren könne, und glaubte deshalb, die guten Ergebnisse der Inulinverabreichung seien nur darauf zurückzuführen, daß Inulin nicht resorbiert werden würde.

Bei diesen Widersprüchen empfahl es sich, die einzelnen Stoffwechselschritte genauer zu untersuchen. LEWIS (26) und BIERRY (4) stellten fest, daß die Salzsäure des Magen aus Inulin durch Hydrolyse Fructose freisetzen könne. OKEY (38) konnte zeigen, daß Inulin auch durch eine Inulase hydrolysiert werden kann, die aus den Faeces von Normalpersonen isoliert werden konnte. Die Inulase könnte bakteriellen Ursprungssein, vorkommend in *Penicillium glaucum* und *Aspergillus niger*, wie GRAFE und VOUK (17) zeigen konnten. GREEN (18) und MURAKAMI (32) berichten über die Inulase in der Topinambur selbst.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es deswegen sein, am Hund zu untersuchen, ob eine Aufnahme von Inulin oder von seinen Spaltprodukten aus dem Intestinum über den Blut- oder Lymphweg nachgewiesen werden kann. Besondere Bedeutung wurde dabei der Frage zugemessen, inwieweit Inulin über den Lymphweg transportiert wird. Nach den Untersuchungen von BERGSTRÖM und BORGSTRÖM (3) werden langkettige Fettsäuren wie Palmitin-, Stearin-, Öl- und Linolsäure größtenteils über die Lymphe resorbiert, während kurzkettige Fettsäuren (C-Atome 10) über die V. portae transportiert

werden. Ein ähnlicher Mechanismus könnte auch bei der Aufnahme von Inulin bzw. seinen Spaltprodukten aus dem Darm wirksam sein.

Um die am Hund gewonnenen Erkenntnisse auch für den Menschen gültig zu machen, wurden ergänzende Versuche am Menschen (Selbstversuche) durchgeführt.

B) MATERIAL UND METHODEN

a) Operative Versuchsvorbereitung (Abb. 2)

Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere ohne Prämedikation mit 20 - 25 mg/kgKG Pentobarbital (Nembutal, Deutsche Abbot, Ingelheim) i.v. (Vena cubitalis) anaesthetisiert. Die Narkose wurde über die gesamte Versuchsdauer aufrechterhalten. Die rechte Halsseite, Abdomen und eine Schenkelbeuge wurden rasiert und jodiert, das Tier in Rückenlage auf dem Op.-Tisch gelagert und mit einem Trachealkatheter intubiert. Um einer Auskühlung während des Versuches vorzubeugen, wurden die Hunde stets auf ein Heizkissen gelegt. Nach Relaxation mit Succinylcholin (4 mg/kgKG) (Lysthenon, Fa. Lentia GmbH München) wurden die Tiere während des operativen Eingriffes mit einer Starlingpumpe beatmet. Zur Entnahme von Blutproben wurde unter sterilen Bedingungen die Vena jugularis dextra freigelegt und unter Röntgenkontrolle ein Röntgenkontrast gebender Katheter (Nr. 8 Fa. USCI/AFGGI, USA) via Vena cava superior und inferior in eine Vena hepatica vorgeschoben (s. Abb. 2). Darüberhinaus wurde in der Schenkelbeuge die Arteria und die Vena femoralis katheterisiert. Über die gesamte Versuchsdauer wurde der mittlere arterielle Blutdruck mittels eines Stathamelementes (Statham Lab. Inc., Puerto Rico) auf einem Physioscript (Fa. Schwarzer, München) kontrolliert. Alle Tiere bekamen während der Operation 50 - 100 ml 0,9 % NaCl infundiert.

Zur Kanülierung des Ductus thoracicus (Methode von BOLLMAN, CAINE, GRINDLEY (5)) wurde mit einem 20 cm langen Schnitt, welcher vom Processus ensiformis begann und nach links entlang des Rippenbogens führte, der Bauchraum eröffnet. Mit einem Retractor wurde die Wunde auseinandergespreizt, die in feuchte Tücher gehüllte Milz aus der Zwerchfellkuppel luxiert, der Magendarmtrakt und die linke Niere so verdrängt, daß man zum Zwerchfell freien Zugang hatte. Dann wurde der Thoraxraum transdiaphragmal eröffnet und die Pleura parietalis auf der Aorta descendens gespalten. Nach der Unterbindung von zwei bis drei Arteriae intercostales wurde die Aorta mit einem Bändchen luxiert, der Ductus thoracicus 10 cm oberhalb der Cysterna chyli freipariert und anschließend kanüliert. Der Polyäthylenkatheter wurde durch das Zwerchfell und die Bauchwand nach außen geführt. Nachdem das Zwerchfell wieder dicht verschlossen war, wurde

zusätzlich die Vena portae via Vena lienalis katheterisiert und unter manueller Kontrolle eine Magen- bzw. Duodenalsonde gelegt.

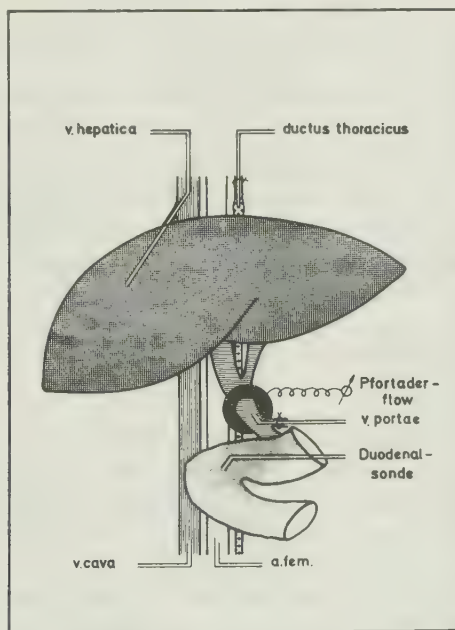


Abb. 2: Versuchsanordnung
Einzelheiten siehe Text

Um die Ausscheidung von Inulin über die Nieren zu verhindern, wurde bei einem Teil der Tiere ein Tourniquet um die Nierengefäße gelegt und durch die Bauchwand nach außen geführt.

Nach Überprüfen der Lage und Funktion sämtlicher Katheter wurde der Bauchraum wieder verschlossen.

Zur Messung des portalen Flows wurde bei einem weiteren Teil der Hunde der Meßgeber eines Doppler-Ultraschall-Flowmeters (Franklin-Rushmer) vier Wochen vor Versuchsbeginn um die Vena portae implantiert und die elektrischen Zuleitungen unter die Haut in den Nacken verlegt. Der Lymph-

flow wurde durch Zählen der Tropfen pro min. bestimmt. Dabei entsprechen 20 Tropfen 1 ml.

b) Einteilung in Versuchsgruppen und Versuchsdurchführung

Die Versuche wurden an Bastardhunden beiderlei Geschlechts mit einem mittleren Körpergewicht von 20 kg durchgeführt. Die Tiere wurden in vier Gruppen unterteilt (s. Tab. 1). Die erste Gruppe erhielt 50 g Inulin (Mol. Gew. 5000) in 400 ml 0,9 % NaCl gelöst, intraduodenal appliziert und zusätzlich 30 $\mu\text{Ci } ^{14}\text{C}$ -Inulin (Fa. Buchler, Braunschweig). Blut- bzw. Lymphproben wurden nüchtern und nach Applikation alle 15 min über eine Dauer von 180 min in heparinisierte Zentrifugenröhrchen entnommen.

Die zweite Gruppe erhielt Inulin intragastral in gleicher Konzentration und Menge wie oben erwähnt.

Die dritte Gruppe bekam 5 g Inulin in 100 ml 0,9 % NaCl gelöst + 5 $\mu\text{Ci } ^{14}\text{C}$ -Inulin innerhalb einer Minute i.v. injiziert. Bei dieser Gruppe wurden Blut- bzw. Lymphproben nüchtern, sofort nach Injektion, nach 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50 und 60 min entnommen.

Die vierte Gruppe bekam Inulin in gleicher Konzentration und Menge wie die dritte Gruppe. Bei diesen Tieren wurden jedoch die Nierengefäße ligiert.

Darüberhinaus wurde bei Selbstversuchen 1 g/kgKG Inulin gelöst in 400 ml H_2O oral verabreicht. Danach wurden alle 15 min über eine Zeit von 120 min Blutproben aus dem Ohrläppchen entnommen.

	Gruppe	Applikation	Fragestellung	Dosis	Zahl der Versuchstiere
Versuche am Hund	A	intraduodenal	Resorbierbarkeit von Inulin bzw. dessen Spaltprodukten	50 g Inulin in 400 ml 0,9 % NaCl + 30 μ Ci 14 C-Inulin	6
	B	intragastrol	Wird Inulin von der Magensäure hydrolysiert und dann resorbiert?	50 g Inulin in 400 ml 0,9 % NaCl	3
	C	intravenös	Verteilung des Inulins	5 g Inulin in 100 ml 0,9 % NaCl + 5 μ Ci 14 C-Inulin	8
	D	intravenös	Verteilung des Inulins bei unterbundenen Nierengefäßen	5 g Inulin in 100 ml 0,9 % NaCl + 5 μ Ci 14 C-Inulin	6
Selbstversuch		oral	Resorbierbarkeit von Inulin beim Menschen	1 g/kg KG Inulin in 400 ml H ₂ O	3

Tab. 1: Einteilung in Versuchsgruppen

c) Bestimmungen und Statistik

Die Abnahmen von Blut und Lymphe erfolgten in heparinisierte Zentrifugengläser. Alle Proben wurden in Eiswasser gestellt, um weitere Stoffwechselvorgänge zu vermindern. Zur Bestimmung der Inulinkonzentration wurden die Proben auf folgende Art weiter verarbeitet, wobei sämtliche Arbeitsgänge bei 4° C durchgeführt wurden, um eine Spontanhydrolyse zu verhindern: Sowohl 0,4 ml Vollblut bzw. Lymphe als auch 0,4 ml Plasma bzw. zentrifugierte (3000 U/min; 15 min.) Lymphe der gleichen Probe wurden durch 2 ml 3,6 %ige Perchlorsäure enteiweißt. Anschließend wurden die Proben bei ca. 3000 U/min 10 min. lang zentrifugiert. Vom Überstand wurden dann vorsichtig mit einer Mikropipette 0,2 ml zur Bestimmung von Inulin entnommen.

Enzymatische Zuckerbestimmung:

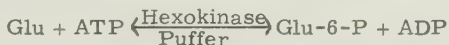
(SCHMIDT, F. (49, 50), RENSCHLER, H.E. et al. (42, 43))

	Glu	Fru	Inulin
	0,2 ml Probe	0,2 ml Probe	0,2 ml Probe (erhitzt)
	+	+	+
	Puffer	Puffer	Puffer
	+	+	+
	ATP	ATP	ATP
	+	+	+
	NADP	NADP	NADP
	+	+	+
	Glucose - 6 - P - dehydrogenase		
	+	+	
	Phosphoglucose - isomerase		
Dabei ist:	$(\text{Glu}) = E_2 - E_1$ $(\text{Fru}) = E_3 - E_2 \text{ (4° C)}$ $(\text{Inulin}) = (E_3 - E_2)_{\text{(erhitzt)}} - (E_3 - E_2)_{\text{(4° C)}}$		
	wobei E = Extinction (Photometer Eppendorf)		

Vor jeder Inulinbestimmung muß Fructose bestimmt werden, da evtl. vorhandene Fructose bzw. eine schon erfolgte Hydrolyse eine höhere Inulinkonzentration vortäuschen würde. Zur vollständigen Hydrolyse von Inulin wurden die enteiweißten Proben 10 min. lang bei ca. 70° C erhitzt. Nach erneutem Zentrifugieren bei 3000 U/min 10 min. lang wurden vom Überstand 0,2 ml abpipettiert.

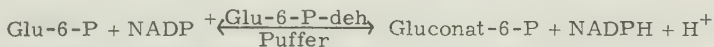
Enzymatische Fructosebestimmung

0,2 ml der 4° C temperierten Probe wurden mit Tris-Puffer + ATP + NADP incubiert. Dabei wird Glucose in der durch Hexokinase katalysierten enzymatischen Reaktion durch ATP zu Glu-6-P phosphoryliert:



Dieses Gemisch ergibt die Extinction E_1 .

Durch das Enzym Glu-6-P-dehydrogenase wird Glu-6-P in Gegenwart von NADP in Gluconat-6-P übergeführt:



Die aus NADP entstehende NADPH-Menge ist äquivalent der Glu-6-P- bzw. Glucosemenge. NADPH ist Meßgröße und aufgrund seiner Absorption bei 366, 340 oder 334 nm leicht zu bestimmen: E_2

Durch das nun hinzuzugebende Enzym Phosphoglucoseisomerase wird Fru in Glu übergeführt:



Dieses neu entstandene Glu-6-P durchläuft die vorher beschriebene Reaktion und führt zur Extinction E_3 . $E_3 - E_2$ entspricht somit der Fructosekonzentration.

Enzymatische Inulinbestimmung

Die enzymatischen Reaktionen sind die gleichen. Der Unterschied besteht in der vorherigen Erhitzung der Probe (42, 43, 49, 50).

Isotopentest:

0,2 ml Plasma werden zusammen mit 0,2 ml konzentrierter Perchlorsäure (HClO_4) und 0,2 ml Wasserstoffperoxid (H_2O_2) 30 min. bei 60°C inkubiert. Nach Abkühlung wurden die Proben mit 9 ml Cellusolve und 10 ml Szintillationsflüssigkeit (6 g PPO + 1 l Toluol) versetzt. In einem Flüssigkeitsszintillationszähler (Fa. Packard) wurde die Radioaktivität gemessen. Die Impulse pro min. wurden Quentsch-Korrigiert und auf einen ml berechnet.

Zusätzliche Bestimmungen im Vollblut und Serum

1. Der Hämatokrit (Hkt) wurde mit der Mikrozentrifuge (Fa. Hawksley Micro Hematocrit Reader, London) (5 min. bei 5000 U/min) bestimmt.
2. Die Serumelektrolyte K^+ und Na^+ wurden flammenphotometrisch bestimmt, (Zeiss, Netheler Hinz, Hamburg),
3. die Serumosmolarität kryoskopisch (Dr. Ing. H. Knauer GmbH Berlin).
4. Zur Identifizierung von radioaktiv markiertem Inulin bzw. dessen Spaltprodukten wurden papierchromatographische Untersuchungen durchgeführt. Dazu wurden Inulin- ^{14}C bzw. Plasmaproben, welche nach intraduodenaler Applikation von Inulin- ^{14}C Radioaktivität enthielten, auf Papier (Fa. Schleicher-Schüll) aufgetragen. Als Fließmittel wurde ein Butanol-Aethanol-Wasser- (52 : 33 : 15) Gemisch verwendet.

Statistik

Die Versuchsergebnisse wurden statistisch ausgewertet. Dazu wurden Mittelwerte gebildet, davon der mittlere Fehler des Mittelwertes berechnet und zur Prüfung von signifikanten Unterschieden der Student-Test angewendet. Darüber hinaus wurden einige Ergebnisse einander zugeordnet und dazu die Regressionsgerade und der Regressionskoeffizient berechnet.

C) ERGEBNISSE

Nach intraduodenaler Applikation von Inulin konnte mit enzymatischen Methoden weder Inulin noch Fructose im Blut bzw. in der Lymphe sicher nachgewiesen werden. Die in der Tab. 2 angegebenen Werte liegen alle ausnahmslos innerhalb der methodischen Fehlerbreite. Mit der isotonen-technischen Untersuchungsmethode gelang es allerdings nach der oralen Verabreichung von radioaktivem Inulin in Blut und Lymphe einen Anstieg der ^{14}C -Aktivität nachzuweisen (s. Abb. 3). Die Inulinkonzentration in Vena portae, Ductus thoracicus-Lymphe und Vena cava caudalis unterscheiden sich nicht signifikant (Student-Test). In allen Gefäßen wurde ein Maximum nach 120 min. gemessen, in der Vena portae beispielsweise erreicht es 125 IPM/ml (entsprechend $0,36 \text{ mal } 10^{-4} \%$ der applizierten Dosis).

Von dem 60-min-Wert an liegen die Konzentrationen im Mittel in der Vena portae immer höher als in der Lymphe des Ductus thoracicus, in dieser wiederum höher als in der Vena cava. Papierchromatographisch konnte die in Blut und Lymphe wiedergefundene Radioaktivität als ^{14}C -Inulin identifiziert und eine Spaltung in ^{14}C -Fructose damit ausgeschlossen werden.

	Nü	15	30	45	60	75	90	105	Min.
V. Portae	1,1 ± 0,3	0,7 0,4	1,1 0,2	1,1 0,3	1,4 0,6	1,1 0,3	1,2 0,3	0,9 0,4	
V. cava	1,2 ± 0,5	1,0 0,5	0,8 0,3	0,9 0,3	0,8 0,3	1,0 0,5	1,0 0,3	0,6 0,3	
Lymphe	2,1 ± 0,7	2,0 0,7	1,8 0,4	2,0 0,7	2,3 0,9	2,3 0,7	2,7 0,7	2,0 0,6	
	120	135	150	165	180	Min.			
V. portae	0,7 ± 0,3	0,7 0,1	0,5 0,2	0,3 0,1	3,4 0,9				
V. cava	0,5 ± 0,3	1,0 0,3	1,0 0,3	0,7 0,3	2,1 1,1				
Lymphe	2,3 ± 0,4	3,6 1,8	2,9 1,0	1,5 0,3	4,0 1,2				

Tab. 2 a: Fructosekonzentration in $\text{mg}\%$ nach intraduodenaler Belastung von Hunden mit 50 g Inulin (N = 6).

	Nü.	15	30	45	60	75	90	105	Min.
V. portae	1,6	1,5	2,3	1,2	1,5	0,8	1,4	1,1	
	± 0,5	0,7	1,3	0,7	0,3	0,4	0,6	0,4	
V. cava	1,3	1,3	0,5	0,5	1,1	1,5	1,4	0,6	
	± 0,6	0,5	0,3	0,3	0,5	0,5	0,7	0,4	
Lymphe	2,5	4,6	1,6	1,5	1,6	2,3	1,2	2,1	
	± 1,7	3,1	0,9	0,5	0,7	0,9	0,5	0,7	
	120	135	150	165	180	Min.			
V. portae	1,4	1,3	2,2	1,6	0,5				
	± 0,7	0,6	0,6	0,5	0,3				
V. cava	2,1	0,8	1,3	1,4	1,1				
	± 0,9	0,4	0,5	0,5	0,5				
Lymphe	1,8	1,6	0,8	1,6	1,0				
	± 0,6	0,6	0,3	0,6	0,4				

Tab. 2 b: Inulinkonzentration in mg% nach intraduodenaler Belastung von Hunden mit 50 g Inulin (N = 6).

Mittelwert und mittlere Abweichung des Mittelwerts.
Nü = Nüchternwert; N = Zahl der Versuche.

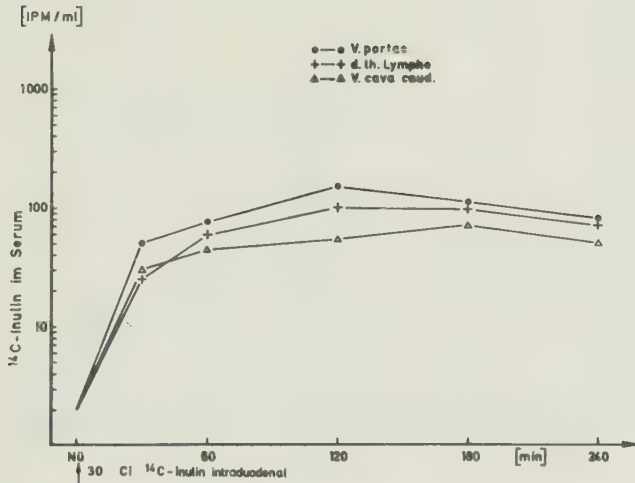


Abb. 3: Radioaktiv markiertes Inulin im Serum nach oraler Gabe von $30 \mu\text{Ci } ^{14}\text{C}$ -Inulin, gemessen über 4 Std. in Vena portae, Vena cava caudalis und Lymphae des Ductus thoracicus

Auch nach intra gastraler Applikation ließ sich enzymatisch weder Inulin noch Fructose nachweisen. Eine Ausnahme ist das in Abb. 4 dargestellte Versuchsergebnis. Es zeigt in der Lymphae des Ductus thoracicus einen Anstieg der Inulinkonzentration bis $150 \text{ mg } \%$ nach 60 min. und einen anschließenden Abfall bis $60 \text{ mg } \%$ nach 180 min. Die Inulinkonzentration im Serum beträgt ab der 30. min ca. $20 \text{ mg } \%$. Dieses Einzelergebnis ließ sich jedoch in drei weiteren Versuchen nicht mehr reproduzieren.

Die einmalige intravenöse Dosis von 100 ml 5 %iger Inulinlösung (Versuchsgruppe C) brachte die in Tab. 3 und 4 aufgeführten Ergebnisse. In Abb. 5 sind die Inulinkonzentrationen in Vena cava caudalis, Vena portae und Lymphae des Ductus thoracicus in Abhängigkeit von der Zeit aufgetragen: Die Inulinkonzentration erreicht in den Blutgefäßen ihr Maximum von ca. $150 \text{ mg } \%$ sofort nach Injektion. Die halbmaximale Konzentration wird nach 6 min., annähernd Ausgangswerte werden nach 1 Std. erreicht. Vergleicht

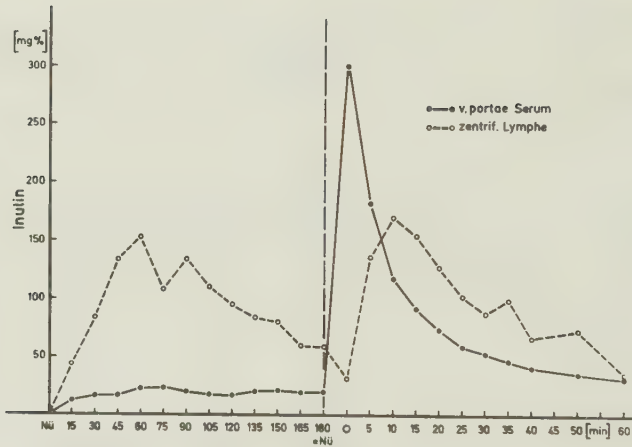


Abb. 4: Einmaliges, nicht reproduzierbares Versuchsergebnis, nach intra gastraler Gabe von 50 g Inulin in 400 ml 0,9 % NaCl und anschließender Gabe von 5 g Inulin in 100 ml 0,9 % NaCl intravenös.
Vergleich der Konzentrationen im Serum der Vena portae und in der Lymphe des Ductus thoracicus.

man die Inulinkonzentrationen in allen vier Blutgefäßen (s. Tab. 3 und 4), so stellt man eine weitgehende Parallelität fest. Anders dagegen ist der Verlauf der Inulinkonzentration in der Lymphe. Ein Maximum von ca. 100 mg% wird hier erst 15 min. nach Injektion, damit auch 15 min. nach dem Maximum im Vollblut, erreicht. Die Elimination von Inulin aus der Lymphe erfolgt langsamer als die aus dem Blut. Nach 1 Std. beträgt die Inulinkonzentration in der Lymphe noch 40 mg% gegenüber 12 mg% in der Vena portae (Abb. 5). Ein Vergleich der Inulinkonzentration im Serum mit der Inulinkonzentration im Vollblut zeigt, daß die Maxima der Inulinkonzentrationen zur gleichen Zeit auftreten, jedoch unterschiedlich hoch sind. Der Mittelwert der Konzentrationen aus allen vier Gefäßen beträgt zum Zeitpunkt der Maximums

Versuchs- gruppe	V. cava		V. portae		V. hepatica		A. femoralis		Lymphe	
	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D
Nü	1,4	0	3,2	1,25	0	0	6,2	0	3,5	0,5
	± 1,1	0	1,6	1,25	0	0	3,8	0	2	0,4
Ø	252	317	252	304	215	296	291	318	15	7
	± 19,6	16,4	26,2	36	55,9	11,0	35,6	20,5	4,3	4,5
5 min	174	195	171	247	147	224	192	202	49	27
	± 27,7	22,9	22,8	19,4	49,3	14,6	28,7	23	9,3	15
10 min	112	160	121	208	90	180	140	171	90	59
	± 19,8	21,3	22,4	16,1	39,2	9,5	31,6	23,8	9,3	29,2
15 min	86	147	88	174	67	166	96	144	97	79
	± 16,5	14,1	17,9	14,9	24	15,2	17,5	14,1	12,5	25
20 min	64	128	74	149	49	131	73	131	87	90
	± 13	13,9	16,9	13,4	19,9	15,4	15,4	16,5	13,1	22,1
25 min	51	123	60	145	35	128	51	122	77	93
	± 8,3	16,9	13,7	16,2	15,1	15,5	13,1	15,3	16,1	17,4
30 min	43	102	43	130	29	113	40	111	75	94
	± 7,6	11,3	10,0	14,5	12	17,0	10,0	14,8	10,5	15,4
35 min	40	95	38	118	28	102	38	103	67	98
	± 6,2	8,6	8,6	10,7	11,5	15,1	8,6	12,6	9,8	11,4
40 min	33	89	31	106	23	98	29	99	55	100
	± 6,2	10,0	6,2	11,4	9,3	12,9	8,9	11,6	8,5	13,2
50 min	27	78	26	94	16	84	27	84	47	107
	± 4,5	9,6	5,4	12,2	8,3	13,8	6,3	10,3	10,1	16,4
60 min	22	74	22	85	15	78	19	77	35	90
	± 4,3	10,5	3,6	14,9	6	16,7	7,2	12,1	5,4	17,3
N	5	5	5	4	4	4	4	5	4	5

Tab. 3: Inulinkonzentration (mg%) im Serum bzw. zentrifugierter Lymphe nach intravenöser Gabe von 5 g Inulin
Konzentrationen mit und ohne Nierengefäßligatur

D = mit, C = ohne Nierengefäßligatur.

Mittelwert und mittlere Abweichung des Mittelwerts.

Nü = Nüchternwert, Ø = Wert unmittelbar nach der intravenösen Applikation.

N = Zahl der Versuche.

Versuchs- gruppe	V. cava		V. portae		V. hepatica		A. femor.		Lymph	
	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D
Nü	3,5 ± 0,1	0 0	4,2 1,3	0,5 0,5	0 0	0 0	1 1	0,6 0,6	4,5 1,3	1 0,5
Ø	167 ± 21,5	217 18,1	151 21,2	205 27,3	160 48,9	216 10,3	222 45,8	267 20,4	12 3,0	6 3,8
5 min	93 ± 19,2	138 7,7	92 17,8	151 12,5	95 36,8	141 16,9	125 19,1	162 19,9	74 13,9	26 12,5
10 min	60 ± 12,1	111 10,7	66 13,6	128 14,7	50 16,2	126 13,0	82 14,4	118 12,9	91 14,6	57 22,3
15 min	45 ± 7,7	95 8,6	46 9,8	107 15,6	43 9,4	109 13,1	57 9,7	105 11,1	98 13,6	76 21,6
20 min	35 ± 5,9	89 9,1	38 7,7	93 13,1	29 10	88 9,1	41 8,8	95 11,3	92 13,4	91 18,6
25 min	28 ± 5,4	76 8,6	29 6,7	80 12,0	25 8,5	83 11,7	34 7,4	84 10,5	81 10,5	94 14,2
30 min	22 ± 2,6	70 6,6	23 3,9	72 10,8	22 7,8	73 10,9	27 5,9	81 9,9	68 7,9	105 15,6
35 min	20 ± 2,7	66 5,9	21 3,3	66 10,3	20 5,6	67 10,4	21 4,7	72 9,7	57 6,1	102 11,3
40 min	17 ± 2,4	63 6,0	20 3,2	64 8,8	16 7	62 8,8	20 5	68 8,9	52 6,2	101 10,8
50 min	14 ± 2,3	57 6,1	15 2,3	61 9,2	18 9	58 10,9	14 3,9	60 8,0	42 6,5	98 10,5
60 min	14 ± 2,2	52 7,2	13 2,2	53 10,1	10 4,9	49 12,8	12 3,4	57 11,7	40 6,8	99 13,9
N	8	6	8	5	4	4	4	5	8	6

Tab. 4: Inulinkonzentration (mg%) im Vollblut bzw. in der Lymphe nach intravenöser Gabe von 5 g Inulin
Konzentrationen mit (D) und ohne (C) Nierengefäßligatur.
Mittelwert und mittlere Abweichung des Mittelwerts.

Nü = Nüchternwert, Ø = Wert unmittelbar nach der intra-
venösen Applikation.

N = Zahl der Versuche.

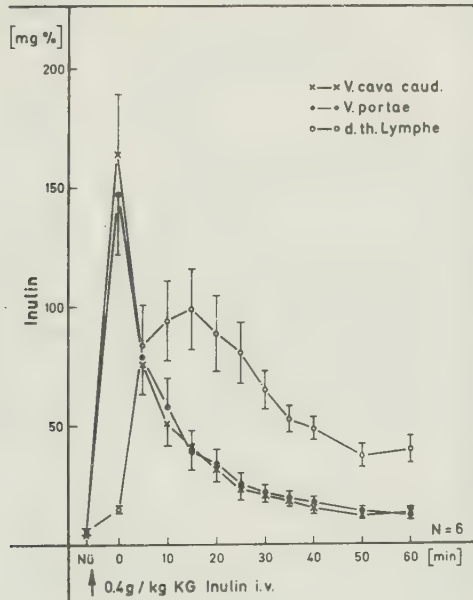


Abb. 5: Intravenöse Gabe von 5 g Inulin in 100 ml 0,9 % NaCl. Vergleich der Inulinkonzentrationen in der Vena cava caud., der Vena portae und in der Lymph des Ductus thoracicus während einer Std.

175 mg% im Vollblut und 253 mg% im Serum. Nach 60 min. betragen die gemittelten Konzentrationen im Vollblut noch 12,25 mg%, im Serum jedoch 19,5 mg%. Die Inulinkonzentrationen im Serum liegen also immer höher als die im Vollblut. Berechnet man das Verhältnis der Konzentrationen in Serum und Vollblut, so kann man feststellen, daß dieses über die Beobachtungszeit annähernd konstant ist. Für die Vena portae z. B. gilt:

		Zeit nach Applikation in min.									
(Inulin) Serum	=	0	5	10	15	20	25	30	35	40	
(Inulin) Vollblut		1,68	1,86	1,87	1,91	1,94	2,06	1,87	1,81	1,55	
		50	60	min.							
		1,74	1,70	Quotient							

In den anderen Gefäßen wurde ein ähnliches Verhältnis zwischen Inulinkonzentration im Vollblut und Serum festgestellt.

Zur Verdeutlichung dieser Verhältnisse wurde die in Abb. 6 dargestellte Regressionsgerade zwischen den Inulinkonzentrationen im Serum und im Vollblut errechnet. Sie weicht um 43 % von der Identitätsgeraden ab, welche gleiche Inulinkonzentration im Vollblut und im Serum darstellt. Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet $y = 1,83 + 0,51 x$. Der Regressionskoeffizient von $r = 0,99$ bedeutet, daß mit großer Wahrscheinlichkeit der Unterschied zwischen Vollblut- und Serumkonzentration (Quotient) konstant bleibt.

Nach Unterbindung der Nierengefäße und i. v. Injektion von 100 ml 5 %iger Inulinlösung sind unterschiedliche Inulinkonzentrationen in den verschiedenen Gefäßen beobachtet worden (Versuchsgruppe D). Auffallend ist, daß das Konzentrationsmaximum und die Werte am Ende der Beobachtungszeit höher liegen als bei den Versuchen mit nicht abgebundenen Nierengefäßen (Tab. 3 und 4). Die Abb. 7 zeigt noch einmal die Inulinkonzentration im Serum der Vena portae und in der Lymphe bei abgebundenen Nierengefäßen. Die Inulinkonzentration erreicht im Serum sofort nach Injektion ihr Maximum von 304 mg%, während in der Lymphe erst nach ca. 40 min. ein Maximum bei 100 mg% gemessen werden konnte. Unter Berücksichtigung der Standardabweichungen ergeben sich ab der 35. min. nach Injektion annähernd gleiche Konzentrationen.

Einen Vergleich der Inulinkonzentrationen (Mittelwerte) im Blut bei Versuchstieren mit und ohne Nierengefäßligatur (Versuchsgruppe C + D) zeigt die Tab. Nr. 4. In Gruppe D werden höhere Peaks erreicht, so in der Vena cava 217 mg% gegenüber 167 mg% der Gruppe C, in der Vena portae 205 mg% gegenüber 152 mg%, in der Vena hepatica 216 mg% gegenüber 160 mg%, in der Arteria femoralis 267 mg% gegenüber 222 mg%. Wie oben schon erwähnt, beträgt die Halbwertszeit für die Versuchsgruppe C ca. 6,8 min., während in Gruppe D die halbmaximale Konzentration erst nach 12,5 min.

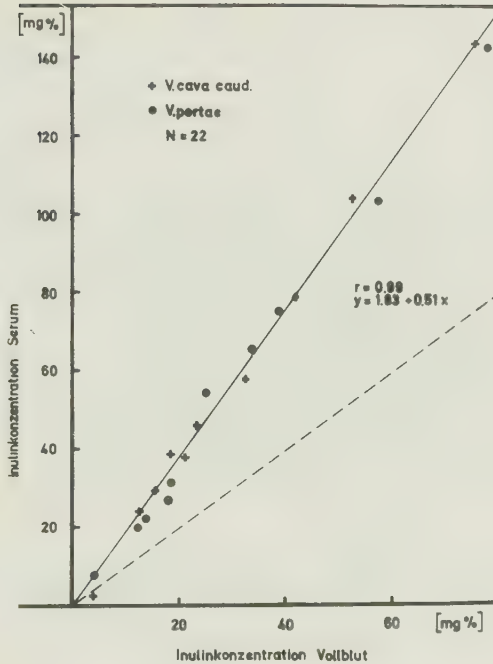


Abb. 6: Regressionsgerade zwischen den Inulinkonzentrationen im Serum und im Vollblut
Gleichung: $y = 1,83 + 0,51x$
Regressionskoeffizient $r = 0,99$
N = 22 Bestimmungen in Vena cava caud. und Vena portae

erreicht wird. Die langsamere Elimination in Gruppe D wird auch daraus ersichtlich, daß bei C eine Konzentration von 100 mg% in 5 min. auf 63 mg% sinkt, während bei D eine Inulinkonzentration in dieser Zeit von 100 mg% nur auf 88 mg% absinkt.

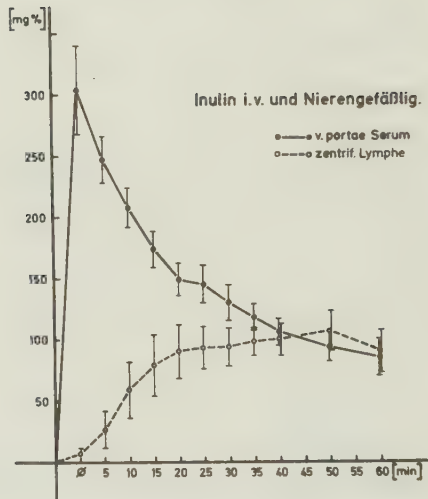


Abb. 7: Intravenöse Gabe von 5 g Inulin in 100 ml 0,9 % NaCl bei unterbundenen Nierengefäßen. Vergleich der Inulinkonzentrationen im Serum der Vena portae und in der zentrifugierten Lymphe des Ductus thoracicus während einer Std.

In Abb. 8 sind die Inulinkonzentrationen in der Lymphe mit und ohne Nierengefäßligatur (Versuchsgruppe D + C) einander gegenübergestellt. Bei intakter Nierenfunktion wird ein Konzentrationsmaximum nach 15 min. erreicht, während dies bei unterbundenen Nierengefäßen erst nach der doppelten Zeit zu beobachten ist. Auf den raschen Anstieg der Inulinkonzentration in Versuchsgruppe C folgt ein kontinuierlicher Abfall, auf den langsamen Anstieg in Versuchsgruppe D jedoch ein Plateau innerhalb der Versuchszeit.

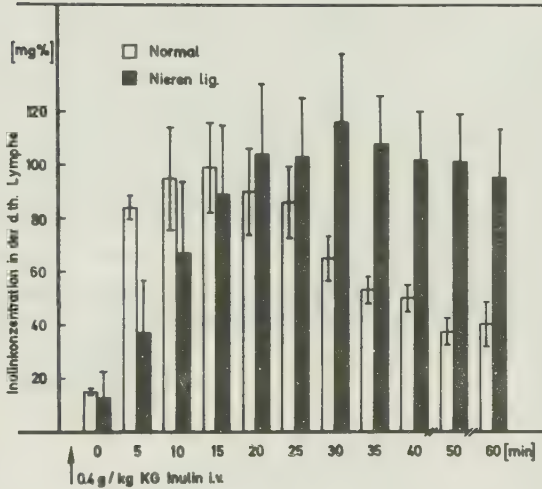


Abb. 8: Intravenöse Gabe von 5 g Inulin in 100 ml 0,9 % NaCl. Vergleich der Inulinkonzentrationen über eine Std. in der Lymphe des Ductus thoracicus mit und ohne Nierengefäßligatur.

Bei 2 weiteren Einzelversuchen wurde die Inulinkonzentration nicht nur über 1 Std., sondern über insgesamt 3 bzw. 4 Std. gemessen. Dabei blieb die Zuckerkonzentration in Serum und Lymphe nach dem 60-min-Wert trotz unterbundener Nierengefäße nicht konstant, sondern verringerte sich kontinuierlich bis zum Versuchsende. Bei einem Versuchstier fiel die Inulinkonzentration im Serum der Vena portae von 56 mg% nach 60 min. auf 26 mg% nach 120 min., 16 mg% nach 180 min. und 14 mg% nach 240 min., also insgesamt um 75 %. Beim zweiten Versuchstier wurde eine ähnliche Tendenz festgestellt. Nach 60 min. wurden noch 103 mg%, nach 120 min. noch 64 mg% und nach 180 min. noch 47 mg% gemessen. Das entspricht einem Abfall der Konzentration von 55 %. Bei beiden Versuchen konnten keine Veränderungen der Fructosekonzentrationen in Blut und Lymphe beobachtet werden.

Weiterhin fällt auf, daß bei diesen Versuchen die Inulinkonzentrationen

50 min. nach Injektion in der Lymphe um 20 % höher lagen als im Serum.

Auch auf den Lymphfluß im ductus thoracicus hat die Nierengefäßligatur einen Einfluß. Aus einem Vergleich des Lymphflusses in Prozent des Nüchternlymphflusses (Abb. 9) läßt sich ersehen, daß in Gruppe D der Lymphfluß fast über die ganze Versuchszeit deutlich niedriger liegt als in Gruppe C. Während sich der Lymphfluß bei intakter Nierenfunktion nach der i. v. Verabreichung von Inulin auf über 100 % vom Ausgangswert steigert, nimmt er bei unterbundenen Nierengefäßen maximal um 30 % und nur kurzzeitig zu.

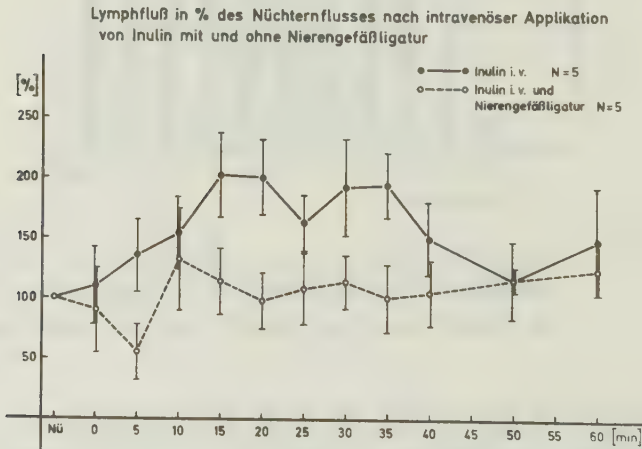


Abb. 9: Vergleich des Lymphflusses in % des Nüchternlymphflusses über eine Std. nach intravenöser Gabe von 5 g Inulin in 100 ml 0,9 % NaCl mit und ohne Nierengefäßligatur.

Aus Fluß und Konzentration des Zuckers in der Lymphe und im Blut läßt sich die transportierte Menge in den Gefäßen berechnen. Aus Abb. 10 ist ersichtlich, daß die pro Zeiteinheit transportierte Menge von Inulin in der Vena portae und in der Lymphe nach i.v. Applikation sich im Kurvenverlauf ähnlich verhält wie die Zuckerkonzentrationen in den Gefäßen. Ein initialer Anstieg auf einen Maximalwert von 600 mg/min ist gefolgt von einem exponentiellen Abfall auf Werte unter 100 mg/min. In der Lymphe dagegen ist der Maximalwert erst 15 min. später zu beobachten und liegt bei 1 mg/min. Eine Aussage über die quantitative Verteilung von Inulin zwischen Blut und Lymphe kann man durch die planimetrische Berechnung der Flächen dieser Kurven bekommen. So wurde im portalen Blut in 60 min. 3,5 g, das entspricht 70 %, in der Ductus-thoracicus-Lymphe jedoch nur 13,4 mg, entsprechend 0,27 %, gefunden.

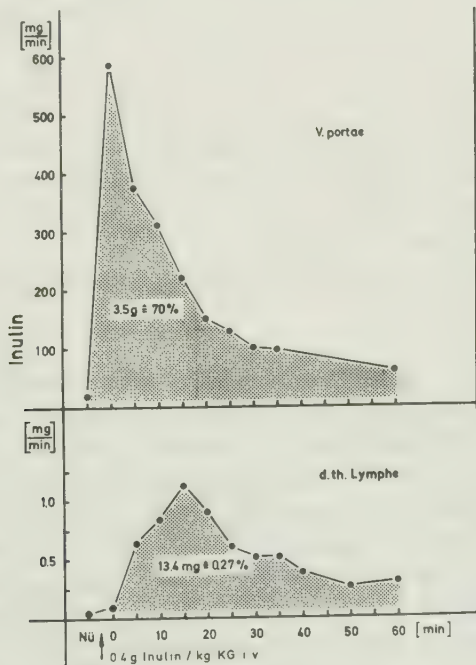


Abb. 10: Vergleich der während einer Std. transportierten Inulinmengen in der Vena portae und in der Lymphe des Ductus thoracicus nach intravenöser Gabe von 5 g Inulin in 100 ml 0,9 % NaCl.

Daraus ergibt sich ein Verteilungsquotient zwischen Blut und Lymphe von 260 : 1.

Weiterhin wurden der Blutdruck und der Puls kontinuierlich und in gewissen Zeitabständen Na^+ , K^+ , Osmolarität und Hämatokrit bestimmt (Tab. 6, 7, 8).

Zunächst wurden die genannten Parameter vor der Narkose und in Narkose unmittelbar vor Applikation des Zuckers miteinander verglichen:

	$\text{K}^+ (\frac{\text{mval}}{\text{l}})$	$\text{Na}^+ (\frac{\text{mval}}{\text{l}})$	Osm ($\frac{\text{mosmol}}{\text{l}}$)	Hct (%)
v. N.	$4,63 \pm 0,9$	$149 \pm 6,45$	$320 \pm 12,3$	$49,9 \pm 2,8$
N	6	6	6	6
Nü	$3,76 \pm 0,6$	$150 \pm 6,24$	$308 \pm 5,2$	$44,2 \pm 3,1$
N	6	6	6	6

Tab. 5: Vergleich von Kalium, Natrium, Osmolarität und Hämatokrit vor der Narkose (v. N.) und in Narkose unmittelbar vor Applikation des Zuckers (Nü)

N = Zahl der Versuche

Mittelwert und mittlere Abweichung des Mittelwerts.

Im Durchschnitt konnte zwar eine Verminderung von Kaliumkonzentration, Osmolarität und Hämatokrit in Narkose beobachtet werden, die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Im weiteren Versuchsablauf, d. h. über die Dauer von 4 Std. ist ein augenscheinlicher Abfall der Kaliumkonzentration von 3,25 mval/l auf 2,8 mval/l (v. hepatica), der Osmolarität von 323,5 mosmol/l auf 289,5 mosmol/l (a. femoralis) und des Hämatokrits von 42 % auf 35,5 % (a. femoralis) erst nach parenteraler Applikation von Inulin zu messen (s. Tab. 8). Die Versuche, bei denen nach i. v. Injektion des Zuckers über eine Zeit von 4 Std. beobachtet wurde (s. Tab. 6) zeigen jedoch, daß diese Verminderungen durch nicht signifikante Schwankungen der Parameter bedingt sind.

Im Selbstversuch wurden gleiche Mengen Inulin mit gleicher Konzentration

V. hepatica	Nü	Ø	60	120	180	240	Min.
K ⁺ $\frac{mval}{l}$	4,01	3,98	3,95	4,2	4,2	4,7	
	± 0,69	0,30	0,42				
N =	3	3	3	1	1	1	
Na ⁺ $\frac{mval}{l}$	138,6	149	150	146	143	136	
	± 9,40	6,65	6,24				
N =	3	3	3	1	1	1	
Osm $\frac{mosmol}{l}$	305	290,3	295,3	294	302	297	
	± 4,0	0,88	0,3				
N =	2	3	3	1	1	1	
Hct%	41,5	39,5	39,25	38,5	40	40	
	± 12,5	9,50	10,75	4,50			
N =	2	2	2	2	1	1	
V. femoralis	Nü	Ø	60	120	180	240	Min.
K ⁺ $\frac{mval}{l}$	4,23	4,00	4,33	4,0	3,75	4,6	
	± 0,19	0,32	0,40				
N =	3	3	3	1	1	1	
Na ⁺ $\frac{mval}{l}$	147,6	151,6	152,5	148	135	144	
	± 5,48	4,4	6,3				
N =	3	3	3	1	1	1	
Osm $\frac{mosmol}{l}$	293,6	293,3	297	300	295	300	
	± 2,96	0,88	0,57				
N =	3	3	3	1	1	1	
Hct%	36,0	38,25	34,33	38,75	40	43	
	± 8,32	9,75	8,08	4,25			
N =	3	2	3	2	1	1	
Lymphhe	Nü	Ø	60	120	180	240	Min.
K ⁺ $\frac{mval}{l}$	3,99	4,15	4,39	4,05	4,6	4,5	
	± 0,30	0,34	0,72				
N =	3	2	3	1	1	1	
Na ⁺ $\frac{mval}{l}$	147,16	135	146,6	138	142,5	158	
	± 1,74		3,71				
N =	3	1	3	1	1	1	
Osm $\frac{mosmol}{l}$	292,6	306,5	291,3	296	310	297	
	± 4,37	4,5	2,6				
N =	3	2	3	1	1	1	

Tab. 6 a:

Bestimmungen von Kalium, Natrium, Osmolarität und Hämatokrit in Blut und Lymphe nach intravenöser Gabe von 5 g Inulin bei unterbundenen Nierengefäßen.

Mittelwert und mittlere Abweichung des Mittelwerts.

Nü = Nüchternwert; Ø = Wert unmittelbar nach der intravenösen Applikation. N = Zahl der Versuche

V. cava	Nü	Ø	60	120	180	240	Min.
$K^+ \frac{mval}{l}$	4,21	4,01	4,05	4,2	4,35	4,7	
	$\pm 0,34$	0,30	0,26				
N =	3	3	3	1	1	1	
$Na^+ \frac{mval}{l}$	146	146	148	150	150	144	
	$\pm 3,60$	1,15	4,16				
N =	3	3	3	1	1	1	
Osm $\frac{mosmol}{l}$	294,3	297,6	296,3	295	302	299	
	$\pm 1,45$	1,45	1,85				
N =	3	3	3	1	1	1	
Hct %	35,0	38,0	35,66	37,0	40,0	41,5	
	$\pm 8,73$	8,0	7,21	5,0			
N =	3	2	3	2	1	1	
V. portae	Nü	Ø	60	120	180	240	Min.
$K^+ \frac{mval}{l}$	4,1	3,95	4,16	4,2	4,15	5,05	
	$\pm 0,25$	0,28	0,24				
N =	3	3	3	1	1	1	
$Na^+ \frac{mval}{l}$	145,6	149,0	148,83	158	145	144	
	$\pm 1,20$	4,72	4,69				
N =	3	3	3	1	1	1	
Osm $\frac{mosmol}{l}$	296,0	300,6	294,3	302	295	300	
	$\pm 0,57$	2,72	3,84				
N =	3	3	3	1	1	1	
Hct %	41,0	39,00	40,5	37,5	42	35	
	$\pm 10,0$	8,00	8,50	2,5			
N =	2	2	2	2	1	1	

Tab. 6 b: Bestimmungen von Kalium, Natrium, Osmolarität und Hämatokrit in Blut und Lymphe nach intravenöser Gabe von 5 g Inulin bei unterbundenen Nierengefäßen.
Mittelwert und mittlere Abweichung des Mittelwerts.
Nü = Nüchternwert; Ø = Wert unmittelbar nach der intravenösen Applikation. N = Zahl der Versuche.

V. cava	Nü	Ø	60	V. hepatica	Nü	Ø	60	Min.
$K^+ \frac{mval}{l}$	4,06	3,86	3,50		4,17	3,56	3,78	
	$\pm 0,16$	0,18	0,15		0,37	0,27	0,27	
N =	3	4	4		2	3	3	
$Na^+ \frac{mval}{l}$	155,66	158,25	153,25		160,5	154,33	158,0	
	$\pm 4,48$	3,83	2,42		7,5	4,09	5,5	
N =	3	4	4		2	3	3	
Osm $\frac{mosmol}{l}$	305,3	307,5	293,75		313,5	303,6	310	
	$\pm 7,53$	9,56	6,03		11,5	7,83	12,34	
N =	3	4	4		2	3	3	
Hct. %	45,75	44,25	41,75		45,25	41,75	38,87	
	$\pm 1,65$	1,43	2,92		2,46	2,71	1,83	
N =	4	4	4		4	4	4	
V. portae	Nü	Ø	60	A.femoralis	Nü	Ø	60	Min.
$K^+ \frac{mval}{l}$	4,20	3,86	3,52		3,85	3,52	3,28	
	$\pm 0,29$	0,29	0,10		0,20	0,17	0,13	
N =	4	3	4		4	4	4	
$Na^+ \frac{mval}{l}$	152,25	155,0	156,5		149,25	148,75	147,75	
	$\pm 2,71$	4,50	6,55		1,43	2,32	7,67	
N =	4	3	4		4	4	4	
Osm $\frac{mosmol}{l}$	297,0	300,0	293,75		293,5	295,25	302,0	
	$\pm 2,61$	4,04	3,01		3,84	10,25	7,15	
N =	4	3	4		4	4	4	
Hct. %	46,25	43,25	42,0		49,0	44,12	42,0	
	$\pm 2,28$	1,65	2,27		2,85	1,98	2,38	
N =	4	4	4		4	4	4	
Lymphhe	Nü	Ø	60	Min.				
$K^+ \frac{mval}{l}$	4,01	3,2	3,22					
	$\pm 0,33$		0,40					
N =	4	1	4					
$Na^+ \frac{mval}{l}$	150,5	145	145,5					
	$\pm 2,21$		20,9					
N =	4	1	4					
Osm $\frac{mosmol}{l}$	297,5	290,0	310,0					
	$\pm 3,12$		16,0					
N =	4	1	1					

Tab. 7: Bestimmungen von Kalium, Natrium, Osmolarität und Hämatokrit in Blut und Lymphe nach intravenöser Gabe von 5 g Inulin.
Mittelwert und mittlere Abweichung des Mittelwerts.
Nü = Nüchternwert, Ø = Wert unmittelbar nach der intravenösen Applikation. N = Zahl der Versuche.

V. cava	Nü	75	180	Ø	60	Min.
$K^+ \frac{mval}{l}$	3,38	3,67	3,65	3,72	3,55	
	± 0,23	0,15	0,19	0,17	0,20	
N =	6	6	6	5	5	
$Na^+ \frac{mval}{l}$	149,00	148,3	146,16	146,6	146,4	
	± 1,00	1,72	1,24	1,0	0,50	
N =	6	6	6	5	5	
$Osm \frac{mosmol}{l}$	317,0	314,6	295,5	302,2	310,2	
	± 6,01	5,96	12,72	3,21	5,27	
N =	6	6	6	5	5	
Hct. %	44,16	45,6	44,3	46,58	41,2	
	± 2,79	2,71	3,02	2,47	3,10	
N =	6	6	6	5	5	
V. portae	Nü	75	180	Ø	60	Min.
$K^+ \frac{mval}{l}$	3,42	3,59	3,65	3,51	3,42	
	± 0,14	0,12	0,09	0,18	0,18	
N =	6	6	6	6	5	
$Na^+ \frac{mval}{l}$	147,0	144,8	145,8	144,0	145,4	
	± 2,56	2,03	1,60	1,77	1,72	
N =	6	6	6	6	5	
$Osm \frac{mosmol}{l}$	306,16	304,0	303,83	305,83	291,8	
	± 6,89	5,51	5,61	5,01	3,38	
N =	6	6	6	6	5	
Hct. %	45,4	44,5	46,5	42,08	40,1	
	± 2,2	2,7	1,77	3,06	2,41	
N =	6	6	6	6	5	
A. femoralis	Nü	75	180	Ø	60	Min.
$K^+ \frac{mval}{l}$	3,3	3,4	3,25	2,85	2,9	
N =	1	1	1	1	1	
$Na^+ \frac{mval}{l}$	146,5	143,75	143,25	140,5	146,25	
	± 6,5	0,75	0,75	6,5	8,75	
N =	2	2	2	2	2	
$Osm \frac{mosmol}{l}$	310	328,5	323,5	321	289,5	
	± 20,0	11,5	20,5	1,0	6,5	
N =	2	2	2	2	2	
Hct. %	41,5	41,25	42,0	41,25	35,5	
	± 5,5	5,75	9,0	9,75	7,0	
N =	2	2	2	2	2	

Tab. 8 a:

Bestimmungen von Kalium, Natrium, Osmolarität und Hämatokrit in Blut und Lymphe nach intragastraler Gabe von 50 g Inulin und anschließender (Ø) intravenöser Gabe von 5 g Inulin. Mittelwert und mittlere Abweichung des Mittelwerts. Nü = Nüchternwert; N = Zahl der Versuche.

V. hepatica	NÜ	75	180	Ø	60	Min.
$K^+ \frac{mval}{l}$	3,25	3,01	3,2	3,03	2,8	
	$\pm 0,27$	0,17	0,31	0,21	0,34	
N =	3	3	3	3	2	
$Na^+ \frac{mval}{l}$	148,5	145,0	144,16	143,0	152	
	$\pm 5,61$	4,58	3,36	4,50	3,0	
N =	3	3	3	3	2	
$Osm \frac{mosmol}{l}$	299,0	302,0	295,33	314,33	305,0	
	$\pm 17,67$	6,5	9,7	10,85	0	
N =	3	3	3	3	2	
Hct. %	45,0	43,8	50,0	39,1	32,6	
	$\pm 4,0$	5,1	1,0	8,1	5,4	
N =	3	3	2	3	3	
Lymphhe	NÜ	75	180	Ø	60	Min.
$K^+ \frac{mval}{l}$	3,61	3,64	3,65	3,81	3,35	
	$\pm 0,12$	0,29	0,23	0,18	0,30	
N =	4	5	5	4	4	
$Na^+ \frac{mval}{l}$	146,6	149,75	145,2	148,75	143,5	
	$\pm 3,31$	1,03	4,21	0,85	4,83	
N =	5	4	5	4	4	
$Osm \frac{mosmol}{l}$	309,75	297,4	307,6	298,2	289,0	
	$\pm 2,01$	7,19	4,63	7,9	8,99	
N =	4	5	5	5	4	

Tab. 8 b: Bestimmungen von Kalium, Natrium, Osmolarität und Hämatokrit in Blut und Lymphe nach intra-gastraler Gabe von 50 g Inulin und anschließender (Ø) intravenöser Gabe von 5 g Inulin.

Mittelwert und mittlere Abweichung des Mittelwerts.

NÜ = Nüchternwert; N = Zahl der Versuche.

wie im Tierversuch verabreicht. Nach der oralen Applikation von 1 g Inulin/kg Körpergewicht gelöst in 400 ml H₂O wurde ein ähnliches Verhalten der Zuckerkonzentration im kapillären Blut beobachtet wie im Tierversuch (s. Tab. 9). Über die Zeitdauer von 120 min. konnte keine signifikante Inulin- aber auch keine Fructosekonzentration nachgewiesen werden.

	Fructose	Inulin
Nü	1,73	2,8
	± 1,39	0,83
15 min.	3,6	0,9
	± 1,3	0,58
30 min.	1,66	0,9
	± 1,01	0,5
45 min.	2,4	0,7
	± 1,11	0
60 min.	2,4	0,96
	± 1,11	0,26
90 min.	1,13	0
	± 0,43	0
120 min.	0,73	0,5
	± 0,43	0,49

Tab. 9: Konzentrationen (mg%) von Fructose und Inulin im Kapillarblut nach intragastr. -Gabe von 1 g Inulin pro kg Körpergewicht im Selbstversuch (N = 3).

Mittelwert und mittlere Abweichung des Mittelwerts.

Nü = Nüchternwert; N = Zahl der Versuche.

D) DISKUSSION

a) Besprechung der eigenen Ergebnisse

Der Unterschied im Ergebnis zwischen den beiden Inulinbestimmungsmethoden, der enzymatischen und der isotoptechnischen, ist nur quantitativer Art. Die Genauigkeit der enzymatischen Methode reicht bei niederen Konzentrationen nicht aus, um gesicherte Aussagen zu machen. Der kleinstmögliche ablesbare Extinktionsunterschied $\Delta_E = 1$ entspricht schon einer Konzentration von 0,75 mg% und liegt damit weit über der isotoptechnisch festgestellten Maximalkonzentration von $0,36 \times 10^{-4}$ mg%. Die geringe Radioaktivität, die isotoptechnisch, wie in Abb. Nr. 3 dargestellt, nachgewiesen werden und papierchromatographisch auf ^{14}C -Inulin zurückgeführt werden konnte, läßt an das von VOLKHEIMER (57) für Stärke beschriebene Phänomen der Persorption denken. Persorption heißt Aufnahme großer Partikel durch die Darmwand. Da die isotoptechnische Methode genauere Ergebnisse liefert, kann gefolgert werden, daß die bei der enzymatischen Methode auftretenden Extinktionen weniger auf Fructose bzw. Inulin zurückzuführen sind, als vielmehr innerhalb der Fehlergrenze der enzymatischen Methode liegen.

Für die intraduodenale Applikation von Inulin kann also festgestellt werden: Innerhalb der Versuchszeit und unter den gegebenen Bedingungen findet im Duodenum keine ausreichende Hydrolyse des Inulins statt, als daß es als Fructose im Blut oder in der Lymphe nachgewiesen werden könnte. SHOE-MAKER et al. (56) beobachteten, daß bei nicht anaesthetisierten Hunden nach intra gastraler oder oraler Gabe von Fructose 58 % schon innerhalb der Mukosa des Dünndarms während der Resorption in Glucose umgewandelt werden. In unseren Untersuchungen zeigen jedoch auch die Glucosekonzentrationen keine signifikanten Veränderungen. Damit läßt sich eine Metabolisierung des Inulins und Resorption in Form von Fructose oder Glucose ausschließen. Das Molekül als ganzes scheint, wenn überhaupt, nur in Form der Persorption vom Darm in die Lymphe oder das Blut zu gelangen, ein Vorgang jedoch, der quantitativ und somit für die Ernährung von Diabetikern keine Rolle spielt. Eine besondere Form der Resorption über die Lymphscheide nach den in Tab. 2 gezeigten Ergebnissen aus, wobei der in Abb. 4 beobachtete Befund unberücksichtigt bleibt, da er nicht reproduziert werden konnte. Die Ergebnisse nach intra gastraler Belastung decken sich mit den

soeben beschriebenen Ergebnissen nach intraduodenaler Applikation von Inulin. Nur das in Abb. 4 dargestellte Versuchsergebnis ist damit ungeklärt, und muß vorläufig als Artefakt angesehen werden. Folgende Interpretationsmöglichkeiten bestehen: Das in diesem Versuch verwendete Tier hatte die Fähigkeit Inulin zu resorbieren. Da der Zucker in den Magen appliziert worden war und in der Lymphe in hoher Konzentration nachweisbar war, ist anzunehmen, daß Inulin hauptsächlich über die Lymphgefäße des Magens aufgenommen wurde. Eine andere Interpretationsmöglichkeit dieses Befundes ist, daß die Wand des Magen-Darmtrakts durch die Sonde verletzt wurde; eine evtl. Applikation in den Peritonealraum und eine anschließende Resorption des Inulins über die Peritoneallymphe wäre die Folge. Die Einmaligkeit dieses Versuchsergebnisses läßt jedoch eine Berücksichtigung in der Beantwortung der Frage der Resorption von Inulin nicht zu.

Faßt man die tierexperimentellen Ergebnisse zusammen, so muß man die Frage der Inulinresorption nach oraler bzw. intraduodenaler Applikation eindeutig negativ beantworten.

Da sich das Problem der Inulinverwertbarkeit aber in erster Linie für den Menschen stellt, kann man einwenden, daß diese Tierexperimente nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar sind. Aus diesem Grunde wurden Selbstversuche durchgeführt. Das Ergebnis dieser Versuche zeigt, daß nach oraler Applikation von Inulin auch beim Menschen weder ein eindeutiger Fructosekonzentrations- noch ein eindeutiger Inulinkonzentrationsanstieg im Blut meßbar ist. Daraus kann man den Schluß ziehen, daß Inulin als Kohlenhydratquelle bzw. Energielieferant unbrauchbar ist, da es nicht in ausreichender Menge resorbiert werden kann.

Eine weitere Möglichkeit, Inulin für die Energieversorgung von Diabetikern zu nutzen, wäre gegeben, wenn Inulin nach parenteraler Applikation vom Organismus metabolisiert werden könnte. Da Inulin über eine Metabolisierung von Fructose abgebaut wird, würden die bei Diabetikern in ihrer Funktion eingeschränkten Inselzellen nicht beansprucht werden.

Die intravenöse Belastung von Hunden mit Inulin sollte diese Frage klären. Dabei fand die Verteilung von Inulin zwischen Blut und Lymphe besondere

Beachtung. Zwei Befunde verdienen Aufmerksamkeit: Einmal erscheint das Maximum der Inulinkonzentration in der Lymphe mit einer Verzögerung von 15 min., zum anderen liegen die Zuckerkonzentrationen in der Lymphe von 10 min. nach Applikation bis Versuchsende signifikant höher als im Blut.

Die Ursache für die zeitliche Verzögerung des Zuckermaximums in der Lymphe muß man einmal in der Länge des Lymphkatheters (30 cm) zusammen mit einem geringen Lymphfluß (0,5 - 1 ml/min.) suchen. Das allein erklärt jedoch nicht die Verzögerung der Maximalkonzentration in der Lymphe. Vielmehr scheint die Größe des Inulinmoleküls (MG = 5200) und die Tatsache, daß es eine inerte Verbindung (41, 47) ist, der limitierende Faktor für die Passage vom Blut in den Extrazellulärraum bzw. in die Lymphe zu sein. Dafür spricht auch, daß ähnliche Versuche mit Fructose nur zu einer Verzögerung des Maximums von 5 min. in der Lymphe führen (53).

Für die höheren Konzentrationen von Inulin in der Lymphe gibt es wieder mehrere Erklärungen: Einmal spielt sicherlich die zeitliche Verschiebung, verursacht durch die Katheterlänge, auch hier eine Rolle. Zum anderen ist die Lymphe nahezu zellfrei im Vergleich mit dem Blut. Das bedeutet, daß eigentlich nicht Vollblut mit Lymphe, sondern nur Serum und Lymphe miteinander verglichen werden dürfen. Anwesenheit von Zellen, deren Membran für Inulin schlecht, wenn nicht sogar impermeabel ist (siehe später), vermindert die Inulinkonzentration, wenn man sie auf das Gesamtvolumen (= Serum + intraerythrozytärer Raum) bezieht. Inulinkonzentration im Serum und in der zentrifugierten Lymphe müßten eigentlich nach 60 min. die gleichen Werte aufweisen, da man annehmen kann, daß Inulin nach 15 min. im Extrazellulärraum gleichmäßig verteilt ist. Aber auch gegenüber dem Serum liegt die Inulinkonzentration in der zentrifugierten Lymphe signifikant höher, was ebenfalls wieder für eine Vordatierung der augenblicklich in der Lymphe gemessenen Konzentration spricht. Es wurde schon angedeutet, daß es von besonderem Interesse war, den Grund für die signifikant unterschiedlichen Konzentrationen im Serum und Vollblut zu finden. Vorangehend wurde die Hypothese der Impermeabilität der Erythrozytenmembran für Inulin schon als wahrscheinlich hingestellt. Impermeabilität und ein Hämatokrit von 45 % (Durchschnittswert bei den Versuchstieren) würden zu einer konstanten, um ca. 90 % höheren Serum- als Vollblutinulinkonzentration führen. Aus gleich-

zeitig im Serum und im Vollblut gemessenen Inulinkonzentrationen lassen sich Quotienten $\frac{(\text{Inulin})_{\text{serum}}}{(\text{Inulin})_{\text{vollblut}}}$ ($N = 22$) bilden, aus denen sich die Regressionsgerade und der Korrelationsfaktor (r) errechnen lassen ($y = 1,83 + 0,51x$; $r = 0,99$).

Im Falle strengster linearer Abhängigkeit nimmt der Korrelationsfaktor r seinen höchstmöglichen Wert $+1$ an (9). In unserem Fall $r = 0,99$ bedeutet das, daß wir es hier mit einer äußerst geringen Variabilität zu tun haben, d. h., 99 % aller Punkte liegen auf der Geraden.

Durch die Regressionsgleichung können wir jeder beliebigen Inulinkonzentration im Serum die zu erwartende Inulinkonzentration im Vollblut zuordnen. Dadurch, daß die Regressionsgerade fast durch den Nullpunkt zieht (Schnitt der y -Achse bei $1,83 \text{ mg\%}$), wird ersichtlich, daß das Inulinkonzentrationsverhältnis Serum/Vollblut fast konstant ist. Die Abweichung der Regressionsgeraden um 43 % von der Identitätsgeraden weist auf eine um ca. 90 % höhere Inulinkonzentration im Serum als im Vollblut, zugleich aber auch auf unsere anfangs aufgestellte Hypothese hin.

Ein guter Hinweis, ob Inulin vom Hundeorganismus metabolisiert werden kann, ist gegeben durch die Ergebnisse der Versuchsanordnung, wie sie unter B) b) beschrieben ist. Bei unterbundenen Nierengefäßen ist eine Ausscheidung von Inulin über die Nieren ausgeschlossen. Da nach den Befunden von SEIFERT und Mitarbeitern (51) Inulin innerhalb der Versuchszeit weder über den Darm ausgeschieden wird noch metabolisiert und als CO_2 abgeatmet wird, muß man annehmen, daß sich nach einer Verteilungszeit ein Inulinkonzentrationsniveau einstellt. Der nach einer Stunde Versuchszeit nur in der Tendenz erkennbare, nach mehreren Stunden aber signifikante Abfall der Inulinkonzentration war nicht von einer Erhöhung der Fructosekonzentration begleitet, so daß eine Spaltung in Fructose ausgeschlossen werden kann. Der Inulinkonzentrationsabfall deckt sich mit schon früher veröffentlichten Ergebnissen von J.T. FINKENSTAEDT u. a. (12), GAUDINO und LEVITT (15), KRUGHØFFER (24), BERGER u. a. (2). Weiter stellten einige Autoren fest, daß bei anurischen Tieren der Inulinraum im Binde- und Muskelgewebe bzw. auch im Gehirn mit zunehmender Versuchszeit anwächst (10, 34, 46).

Auch hier kann man wieder mehrere Gründe für eine Erklärung diskutieren. Durch die wiederholten Blutentnahmen werden ca. 500 mg Inulin, das sind 10 % der anfangs applizierten Dosis, entnommen. Eine tatsächliche Ausdehnung des Extrazellulärvolumens während der Anurie wird bei einigen Patienten beobachtet, die überwässert waren (12). Auch bei unseren Versuchen besteht die Möglichkeit der Überwässerung des Hundeorganismus, doch müßte sich das deutlicher im Hämatokritwert ausdrücken. Bei den Versuchen über drei bzw. vier Stunden ist aber der Abfall des Hämatokrits nicht signifikant. Eine Permeabilitätsänderung, durch die Anurie (14) bedingt, würde die bisherige Identität des "Inulinverteilungsraums" mit dem Extrazellulärraum aufheben; aber bei der Annahme einer reinen Diffusion von Inulin in die Zelle, den Knochen oder in das Bindegewebe, würde sich nicht diese stetig abfallende Konzentrationskurve für Inulin ergeben. Von dieser Permeabilitätsänderung wäre natürlich auch die Erythrozytenmembran betroffen mit der Folge, daß die Konzentrationsunterschiede zwischen Serum und Vollblut aufgehoben würden. Selbst wenn man davon ausginge, daß das Inulin nach vier Stunden gleichmäßig im Extra- und Intrazellulärraum verteilt ist und nicht mehr weiter absinkt, so ergäbe sich bei einer Konzentration von 15 mg% ein Extra- und Intrazellulärvolumen der Hunde von mindestens $33 \frac{1}{3}$ l. Von anderen Untersuchern (12) ist darüber hinaus festgestellt worden, daß die Inulinkonzentration bei anurischen Organismen noch nach Tagen absinkt, also kein über längere Zeit anhaltendes Plateau festzustellen ist.

Es ist ziemlich unwahrscheinlich, daß einer der oben angenommenen Vorgänge allein für das Absinken der Inulinkonzentration in Blut und Lymphe verantwortlich ist. Ein Summationseffekt aller Phänomene ist als Erklärung ebenfalls unbefriedigend. Man kann nicht umhin, an eine Speicherung des Inulins außerhalb des Extrazellulärraums oder an eine Metabolisierung, vielleicht in der Leber, zu denken. Die Untersuchungen von SEIFERT et al. (51) haben zwar gezeigt, daß die Leber als Inulinspeicher wahrscheinlich nicht in Betracht kommt, jedoch bietet die Tatsache, daß Inulin in der Lage ist, Komplement zu aktivieren (16, 21, 33) eine weitere Möglichkeit die Inulinverschwinderate zu erklären. Da eine Komplementaktivierung wiederum die Phagozytose-tätigkeit der Makrophagen stimuliert, ist es denkbar, daß Inulin von den Makrophagen phagozytiert wird, womit es weitgehendst aus dem Intravasalraum verschwindet.

Die doch deutlicheren Ergebnisse anderer Untersucher und die Resultate dieser Arbeit hinsichtlich des Inulinkonzentrationsabfalls bei unterbundenen Nierengefäßen lassen die Verwendung von Inulin als Mittel zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate, nur wenn die stündliche Eliminationsrate von Inulin bei unterbundenen Nierengefäßen berücksichtigt wird, angebracht erscheinen (51). Gerade bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion kann das bis jetzt unkontrollierbare Verschwinden des Inulins aus dem Extrazellulärraum eine bessere glomeruläre Filtrationsrate der Niere vortäuschen. Die Bestimmung des extrazellulären Raums mit Inulin kann ebenfalls nur mit Korrekturfaktoren durchgeführt werden.

Beim Vergleich der Versuchsgruppen mit und ohne Nierengefäßligatur basieren die in den Gefäßen signifikant höheren Maxima und die langsamere Elimination des Inulins in der Gruppe mit Ligatur auf der Unterbindung der Ausscheidung des Inulins über die Niere.

Die Ausschaltung des Abflusses über die Niere scheint auch zur Folge zu haben, daß der Inulinlymphfluß in Prozent des Nüchternlymphflusses niedriger ist als in der Gruppe ohne Nierengefäßligatur. Je geringer der Fluß, desto später kann natürlich auch oberhalb der Cysterna chyli die Lymphe mit der Höchstkonzentration an Inulin entnommen werden.

Bezüglich Serumkalium, Serumnatrium, Osmolarität und Hämatokrit bestehen keine signifikanten Differenzen in den einzelnen Versuchsgruppen, die auf die Narkose und den operativen Eingriff zurückzuführen wären. Kalium und Hämatokrit fallen zwar geringfügig, jedoch nicht signifikant ab. Sonst konnten die Tiere den beträchtlichen Eingriff, bestehend aus Operation und Blut- und Lymphentnahme, mit Hilfe von Infusionen und körpereigenen Mechanismen weitgehend kompensieren.

Der Quotient 260 : 1 beruht nicht primär auf der unterschiedlichen Konzentration des Inulins, sondern auf der geringeren Fließgeschwindigkeit der Lymphe, deren Flow durch das Angebot in der Peripherie gesteuert wird. Weiter zeigen die Versuchsergebnisse, daß von dem über die Arterien in die Peripherie transportierten Inulin allein die Vena portae schon 260mal mehr Inulin als der Ductus thoracicus dem Zentrum wieder zuführt. Das in Abb. 10 dargestellte Verhältnis, gewonnen nach intravenöser Applikation,

läßt sich auch auf die Verhältnisse nach intraduodenaler und intragastraler Verabreichung übertragen. Selbst wenn eine Inulinkonzentration nach intraduodenaler und intragastraler Belastung in der Lymphe nachweisbar wäre, würde der geringe Fluß im Lymphgefäßsystem die Resorption über die Lymphe äußerst niedrig halten, auch wenn sich feststellen ließe, daß mit einer erhöhten Aufnahme von Inulin in die Lymphe deren Fluß ansteigt.

b) Inulin und Diabetesdiätetik

Übereinstimmend wurde von den Autoren JOSLIN (22), MEHNERT (28) und ROOT et al. (45) der Ersatz der Glucose durch die Fructose in der Nahrung des Diabetikers aus folgenden Gründen befürwortet:

1. Die Toleranzgrenze für die Kohlenhydratzufuhr wird erhöht. Fructose ruft eine weniger starke Hyperglykämie hervor als Glucose.
2. Die Gefahr einer Ketose wird verringert.

So lag es auf der Hand, daß man versuchte, Topinambur oder auch reines Inulin in die Diät des Zuckerkranken einzubauen. ROOT und BAKER (45) registrierten nach Gabe von Jerusalem Artischocken (= Topinambur) bei Diabetikern einen Anstieg des respiratorischen Quotienten, der später auftrat und länger anhielt als bei Gabe von Fructose. Eine Erhöhung der Blutzuckerkonzentration war zwar auch die Folge, jedoch in geringerem Ausmaß als bei Fructosegabe. Sie führten das auf eine schrittweise Freisetzung von Fructose und eine langsame Resorption zurück.

CARPENTER und ROOT (8) konnten zeigen, daß die Gabe einer den Artischocken äquivalenten Menge von Kohlenhydraten in Form von Kartoffeln unter anderem begleitet war von einem prompten Erscheinen von Zucker im Urin und einem Anstieg des Blutzuckers. Eine neuerliche Gabe von Artischocken führte dann wieder zu einem glucosefreien Urin und zu einem Absinken der Blutglucose. Die Autoren folgerten daraus, daß die Artischoke Kohlenhydrate liefert, die von diabetischen Patienten resorbiert und genützt werden können. CREMER und LANG (11) bezweifeln zwar die Verwendbarkeit der

Topinambur als Hauptnahrungsmittel wegen seiner mangelnden Verträglichkeit in großen Mengen, stellen aber auch eine im allgemeinen gute Ausnutzung des Gemüses fest. Wie man sich das vorzustellen habe untersuchten HEUPKE und BLANCKENBURG (20) in vitro: Durch die Salzsäure des Magensaftes wird der größte Teil des Inulins aus den pflanzlichen Zellen herausgelöst. Allerdings war der Magensaft nicht in der Lage, große Mengen Inulin in Fructose zu zerlegen (10 % der Gesamtkohlenhydratmenge sei das Maximum), da ein Teil der Säure an den Magenschleim gebunden ist und dadurch die wirksame Konzentration vermindert werde. Bezüglich der Resorption diskutieren sie drei Möglichkeiten:

1. Inulin kann erst resorbiert werden, wenn es in Fructose zerlegt ist.
2. Inulin wird als solches in ungespaltener Form resorbiert.
3. Inulin wird durch Bakterien zersetzt, und die Spaltprodukte werden resorbiert.

Die Untersucher lehnten die letzte Möglichkeit wegen eines dabei zu erwartenden starken Meteorismus und in Anbetracht der relativ guten Verträglichkeit bei nicht allzu großen Mengen als unwahrscheinlich ab. Die zweite Möglichkeit, daß das Inulin nur nach vollständiger Zerlegung in Fructose resorbiert werden könne, treffe ebenfalls nicht zu; denn Inulin werde durch den Magensaft unvollständig und durch den Darmsaft überhaupt nicht zu Fruchtzucker abgebaut. Man müsse daher annehmen, daß das Inulin entweder als solches oder nur mit geringen Änderungen seines Moleküls von der Darmwand resorbiert werde. Ob und wie weit hierbei das Inulinmolekül in seiner Struktur vor der Resorption angegriffen werde, lasse sich mit den vorhandenen chemischen Bestimmungsmethoden der Kohlenhydrate heute noch nicht erfassen.

Dazu stehen unsere Ergebnisse in Widerspruch. Sie wurden zwar am Hund gewonnen, sind in ihrer für die Diätetik wesentlichen Aussage aber durch Selbstversuche bestätigt worden. Demnach erfolgt weder über die Lymphe des Magens oder des Darmes noch über den Blutweg, d. h. also über die Vena portae, eine Resorption des Inulins in toto. Eine gute Ausnutzung der Topinambur kann nur über den Weg der von der Resorption zu erfolgenden Spaltung des Inulins in Fructose erfolgen. Gabe von reinem Inulin ist nur

dann sinnvoll, wenn es durch den Magensaft hydrolysiert und als Fructose resorbiert werden kann. Unsere Versuche mit reinem Inulin zeigen jedoch, daß nach der intraduodenalen und intragastralen Gabe von Inulin auch die Fructosekonzentration nicht ansteigt.

Berücksichtigt man all das, was bisher über Inulin und die Topinambur veröffentlicht wurde, und berücksichtigt man zugleich die Ergebnisse unserer Versuche, so würde nur eine noch funktionsfähige Inulase als Bestandteil der Topinambur (32) und vielleicht eine sehr hohe Säurekonzentration und Säuremenge im Magen eine weitgehende Hydrolyse des Inulins gewährleisten. Nur dann wäre Inulin - gespalten zu Fructose - resorptionsfähig.

F) ZUSAMMENFASSUNG

An Hand von Tierexperimenten und Selbstversuchen sollte geklärt werden, ob Inulin vom Darm in die Blut- oder Lymphbahnen gelangt und vom Organismus metabolisiert werden kann. Bei 23 Bastardhunden wurde in Pento-barbitalnarkose der Ductus Thoracicus transdiaphragmal kanüliert. Zur Entnahme von Blutproben wurden die Vena portae, Vena cava caudalis, Vena hepatica und die Arteria femoralis katheterisiert. Nach intragastraler bzw. intraduodenaler Gabe von 50 g Inulin + 30 μCi ^{14}C -Inulin wurden in Blut und Lymphe die Konzentrationen von Inulin und Fructose in Abständen von 15 min. über 3 Std. bestimmt. Unmittelbar darauf erhielten die gleichen Tiere 5 g Inulin + 5 μCi ^{14}C -Inulin intravenös injiziert. Die Abnahme der Probe zur Inulin- und Fructosebestimmung erfolgte im Abstand von 5 bzw. 10 min. Inulin und Fructose wurden enzymatisch und isotopentechnisch bestimmt. Bei drei Selbstversuchen wurde oral 1 g/kg KG Inulin verabreicht. Die Versuchsergebnisse bei Hund und Mensch zeigen eindeutig, daß Inulin aus dem Darm weder über die Blut- noch über die Lymphbahnen aufgenommen wird. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß der Inulinspiegel in Blut und Lymphe nach parenteraler Applikation trotz unterbundener Nierengefäße konstant absinkt. Dies ist wahrscheinlich nicht auf eine Metabolisierung von Inulin zurückzuführen, sondern könnte mit einer extra- oder intrazellulären Speicherung erklärt werden. Damit kommt Inulin als Energielieferant in der Diabetesdiätetik weder nach enteraler noch nach parenteraler Applikation in Frage.

G) LITERATURVERZEICHNIS

- (1) AMBROMOVAGE, A. M., Xylose and Inulin Absorption from the
SHAH, U. u. small Intestine of Dogs following endotoxin
HOWARD, J. M. Shock.
Arch. Surg. 102, 496 (1971)

- (2) BERGER, E. Y., Estimation of intracellular water in man.
DUNNING, M. F., Am. J. Physiol. 162, 318 (1950)
STEELE, J. M.,
JACKENTHAL, R., and
BRODIE, B:

- (3) BERGSTRÖM, S. and Lipid Metabolism.
BORGSTRÖM, B. Am. Rev. Biochem. 25, 177 (1956)

- (4) BIERRY, H. Über die Verdauung von Inulin.
Biochem. Ztschr. 44, 402 (1912)

- (5) BOLLMANN, J. L., Techniques for the collection of Lymph
CAINE, J. C., from the liver, small intestine or thoracic
GRINDLEY, J. H. duct of the rat.
J. of Lab. clin. Med. 33, 1349 (1948)

- (6) BRÄUNLICH, H. Die renale Ausscheidung von Inulin und
PAH bei Ratten verschiedenen Alters.
Acta biol. med. germ. 24, 327 (1970)

- (7) BOUCHARDAT, A. De la glycosurie on diabetic sucrè son
traitment hygienique, avec notes et
documents sur la nature et le traitement de
la goutte 2^e éd Par., (1883)

- (8) CARPENTER, TH., M., The utilization of Jerusalem Artichokes
ROOT, H. F. by a Patient with diabetes.
Arch. of Intern. Med. 42, 64 Nr. I (1928)

- (9) CAVALLI-SFORZA, L. Biometrie
Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart, (1969)
- (10) COTLOVE, E. Inulin and chloride space in muscle.
Federation Proc. 11, 28 (1952)
- (11) CREMER, H.D., Die Bedeutung der Topinambur für die Er-
LANG, K. nährung des Menschen.
Lebensmittel, Bd. 91, Heft 6, p. 405
- (12) FINKENSTAEDT, J.T., Observations on the volume of distribution
O'MEARA, J., of inulin in anuric subjects.
MERVILL, J.P. J. of clin. Invest. 32, 209 (1953)
- (13) FRANKLIN, D.L. Blood flow measured by Doppler Frequency
SCHLEGEL, W. of backscattered ultrasound.
RUSHMER, R.F. Science 134, 564 (1961)
- (14) GAUDINO, M., Inulin Volume of distribution as a measure
SCHWANCK, I.L., of Extracellular Fluid in Dog and Man.
LEVITT, M.F. Proc. Soc. Exp. Biol. (Nr. 4) 68, 507
(1948)
- (15) GAUDINO, M., Inulin space as a measure of Extracellular
LEVITT, M.F. Fluid,
Am.J. Physiol. 157, 387 (1949)
- (16) GÖTZE, O., The C3-activator system: an alternate
MÜLLER-EBERHARD, pathway of complement activation.
H.J. J.exp.Med. 134, 90 s (1971)
- (17) GRAFE, V. Das Verhalten einiger Saccharomyceten
VOUK, V. zu Inulin.
Ztschr. Gärungsphysiol. 3, 327 (1913)

- (18) GREEN, J. R. On the germination of the tuber of the Jerusalem Artichoke (*Helianthus tuberosus*). *Ann. of Bot.* 1, 223 (1888)
- (19) GOUDBERG, A. Die Verwertung des Inulins im Stoffwechsel bei Ernährungskuren. *Ztschr. für exper. Path. u. Ther.* 13, 310 (1913)
- (20) HEUPKE, W.,
 BLANCKENBURG, K. Die Verdauung des Inulins. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 76, 182 (1933)
- (21) ISLIKER, H. A.,
 LINDER, E. Zur Darstellung eines bakteriziden Serum-eiweißes (Properdin). *Helvet. physiol. acta*, 14, C 34-C 35 (1956)
- (22) JOSLIN, E. P.,
 ROOT, H. F. Levulose and the Diabetic Metabolism. *J. am. med. Assoc.* 80, 1727 (1923)
- (23) KENNEDY, T. J.,
 KEETH, J. Relationship between the clearance and the plasma concentration of inulin in normal man. *J. clin. Invest.* 32, 90 (1953)
- (24) KRUHØFFER, P. Inulin as an indicator for the extracellular space. *Acta Physiol. Scand.* 11, 16 (1946)
- (25) KÜLZ, E. Beiträge zu Pathologie und Therapie des Diabetes. *Maly, Jahresbericht über die Fortschritte der Tierchemie* 4, 448 (1874)
- (26) LEWIS, H. B. The value of inulin as a foodstuff. *J. amer. med. Assoc.* 58, 1176 (1912)

- (27) LINNEWEH, F.,
SCHAUMLÖFFEL, E.
BARTHELMAI, W. Angeborene Glucose- und Galactose-
malabsorption.
Kli. Wschr. 43, 405 (1965)
- (28) MEHNERT, H.,
MAHRHOFER, E.,
FÖRSTER, H. Indikationen und Kontraindikationen für die
Verabreichung von Fruktose an Diabetiker.
Münchener Med. Wochenschr. 106, 193
(1964)
- (29) MENDEL, L.B. Das Verhalten einiger unverdaulicher Koh-
lenhydrate im Verdauungstrakt.
Zentralblatt f.d.ges. Physiol. und
Pathol.d. Stoffw. 17, 639 (1908)
- (30) MERTZ, D.P. Die schnelle Verteilungsphase von Inulin
als Parameter für das physiologisch aktive
Volumen der extracellulären Flüssigkeit.
Ztschr.klin.Med. 156, 35 (1959)
- (31) MILLER, D.L.,
SCHEDL, H.P. Nonabsorbed indicators: A comparison of
phenol red and inulin-¹⁴C and effects of
perfusion technique.
Gastroenterology 62, 48 (1972)
- (32) MURAKAMI, S. Inulase in Topinambur
Symposia on Enzyme Chem. 8
Ref.C.A. 12, 438 (1953)
- (33) McNALL, E.G. Assay of Properdin in biological fluids.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 94, 399
(1957)
- (34) NICHOLS, G.,
NICHOLS, N.,
WILE, W.B.,
WALLACE, W.M. The direct measurement of the extra-
cellular phase of tissues.
J.clin.Invest. 31, 652 (1952)

- (35) NICHOLS, J.G.,
WOLFE, P.E. Distribution of ^{14}C -labeled sucrose, inulin
and dextran in extracellular spaces and in
cells of the leech control nervous system.
J. Neurophysiol. 30, 1574 (1967)
- (36) von NOORDEN, C. Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung.
Berlin 1898
- (37) von NOORDEN, C. Ernährungstherapie bei Diabetes mellitus.
von Leyden's Handbuch der Ernährungsthera-
pie II, 2, 439 (1899)
- (38) OKEY, R. Studies on the behavior of inulin in the
animal body. Application of the Benedict
Method to the estimation of levulose and
inulin.
J. Biol.Chem. 38, 33 (1929)
- (39) PÄTZOLD, CHR. Die Topinambur als landwirtschaftliche
Kulturpflanze.
BEM im AID-Verlag
- (40) PERSIA, A. Contributo alla cura del diabete mellito.
N.riv.clin.terap. 8, 465 (1905)
- (41) RASIO, E.A.,
HAMPERS, C.L.,
SOELDNER, J.S.,
CAHILL, G.F. Diffusion of glucose, insulin, inulin and
evans blue protein into thoracic duct lymph
of man.
J.of clin. Invest. 46, 903 (1967)
- (42) RENSCHLER, H.E. Die Anwendung enzymatischer Methoden
zur Bestimmung von Inulin.
Klin. Wschr. 41, 615 (1963)
- (43) RENSCHLER, H.E.,
WEICKER, H.,
v. BAEYER, H. Die obere Normgrenze der Glucosekonzent-
ration im Urin Gesunder.
Dtsch.med.Wschr.90, 2349 (1965)

- (44) RICHARDS, A.N.,
WESTFALL, B.B.,
BOTT, P.A. Renal excretion of inulin, creatinine and
xylose in normal dogs.
J.clin.Invest. 14, 73 (1935)
- (45) ROOT, H.F.,
BAKER, M.L. Inulin and artichokes in the treatment of
diabetes.
Arch. Intern. Med. 36, 126 (1925)
- (46) ROTHMAN, A.R.,
FREIREICH, E.J.,
GASKINS, J.R.,
PATLAK, C.S.,
RALL, D.P. Exchange of inulin and dextran between
blood and cerebrospinal fluid.
Am. J. Physiol. 201, 1145 (1961)
- (47) RUSZNYAK, I.,
FÖLDI, M.,
SZABÓ, G. Origin of Lymph in Lymphatics and
Lymphcirculation.
Oxford, Pergamon (1960)
- (48) SANDMEYER, W. Über die Folgen der partiellen Pancreas-
extirpation beim Hund.
Ztschr. f. Biol. 31, 12 (1894)
- (49) SCHMIDT, F.H. Die enzymatische Bestimmung von Glucose
und Fructose nebeneinander.
Klin. Wschr. 39, 1244 (1961)
- (50) SCHMIDT, F.H. Enzymatische Methoden zur Bestimmung
von Blut- und Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen
mit klassischen Methoden.
Internist 4, 554 (1963)
- (51) SEIFERT, J.,
BÜCKLEIN, R.,
BRENDDEL, W. Der Verbleib von Inulin nach parenteraler
Applikation bei Hunden mit unterbundenen
Nierengefäßen.
Res. exp. Med. 159, 222 (1973)

- (52) SEIFERT, J.,
MEHNERT, H.
PROELS, H.,
BÜCKLEIN, R.
BRENDDEL, W.
Inulin in der Diabetesdiätetik.
Referatenband d. 7. Kongresses d. dt.
Diabetesgesellschaft, Bad Nauheim 1972
S. 251
- (53) SEIFERT, J.,
PROELS, H.
MESSMER, K.,
LOB, G.,
BÜCKLEIN, R.,
MEHNERT, H.
BRENDDEL, W.
The concentration of different sugars in the
lymph of the thoracic duct in the dog after
enteral and parenteral application.
In: J. A. Gruwez, 3. int. Congress of
Lymphology Brüssel 1970
Referatenband
- (54) SEIFERT, J.,
PROELS, H.,
MESSMER, K.,
MEHNERT, H.
BRENDDEL, W.
Die Inulinverteilung in Blut und Lymphe
des Hundes nach enteraler und parenteraler
Applikation.
Pflügers Arch. 316, R51 (1971)
- (55) SHANNON, J. A.
SMITH, H. W.
The excretion of inulin, xylose and urea
by normal and phlorizinized man.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 32, 393
(1934)
- (56) SHOEMAKER, W. C.,
YANOF, H. M.,
TURK, L. N.,
WILSON, T. H.
Glucose and fructose absorption in the
unanesthetized dog.
Am. J. Physiol. 44, 654 (1963)
- (57) VOLKHEIMER, G.
Das Phänomen der Persorption von Stär-
kekörnern.
Die Stärke: Jg. 20, Heft 4, 117 (1968)
- (58) WHITE, H. L.,
ROLF, D.
Inulin space as a function of equilibration
time.
Am. J. Physiol. 185, 152 (1956)

Die Arbeit wurde ermöglicht durch die Zusammenarbeit der III. Med. Abt. des Krankenhauses München-Schwabing, deren Chefarzt Herrn Prof. Dr. H. Mehnert ich auch an dieser Stelle für die Überlassung des Themas danke, mit dem Institut für Chirurgische Forschung, dessen Vorstand Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. W. Brendel ich danke für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes. Herrn Dr. J. Seifert gehört mein besonderer Dank für die geistige Leitung beim Durchführen der Experimente und beim Entstehen der Arbeit, ebenso Fräulein Krumbach für die Assistenz beim Durchführen der Experimente und für das Anfertigen der Zeichnungen.

LEBENS LAUF

Am 4. 3. 1945 wurde ich, Reinhold Bücklein, in Bad-Tölz als Sohn des damaligen Amtsgerichtsrats Georg Bücklein und dessen Ehefrau Cornelia Bücklein, geb. Kaiser, geboren.

Von 1951 bis 1955 besuchte ich die kath. Knabenvolksschule zu Bad-Tölz, anschließend im Oktober 1955 die Oberrealschule in Bad-Tölz, nach unserem Umzug nach München das dortige Ludwigsgymnasium bis zum Abitur 1964.

Von 1964 bis 1966 leistete ich den Wehrdienst bei der Sanitätstruppe der Bundeswehr ab.

Von 1966 bis 1972 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München Medizin. Anschließend war ich im Kreiskrankenhaus von Mallersdorf als Medizinalassistent tätig. Seit Dezember 1973 bin ich Assistenzarzt am pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing.

